ITEM 117 : PSORIASIS

Psoriasis = **dermatose érythémato-squameuse** d'évolution chronique : touche **2%** de la population

Physiopathologie

= **Renouvellement épidermique accéléré**, avec **hyperprolifération** et **troubles de la différenciation des kératinocytes**
- Interactions complexes sur un terrain génétique particulier, entre le système immunitaire, les cellules épidermiques (kératinocytes) et les vaisseaux. Origine inconnue.
- La biopsie cutanée peut être utile mais est habituellement non nécessaire : **hyperkératose** avec parakératose et acanthose (épaississement de l'épiderme), liée à une prolifération excessive des kératinocytes, avec micro-abcès à PNN, infiltrat lymphocytaire T CD4 et CD8 du derme et de l'épiderme et grand développement capillaire avec allongement des papilles dermiques et vaisseaux néoformés dilatés

Mécanisme lésionnel	Stress, traumatismes cutanés (phénomène de Koebner), certains pathogènes ou médicaments : - Production de peptides antimicrobiens comme la **cathélicidine** (LL-37) → production d'interféron-α - **Activation du système immunitaire** : production de cytokines par les kératinocytes (IL-1β, IL-36 et TNFα) → activation des cellules dendritiques dermiques → production d'IL12, IL23 → différenciation lymphocytaire Th1 (→ INFγ) et Th17 (→ IL-17) - IL-12, IL-17 et TNFα favorisent localement prolifération kératinocytaire, néo-angiogenèse, production de chimiokines nécessaires au recrutement des PNN
Gènes de susceptibilité nombreux	- Gènes du groupe HLA : **HLA Cw6 +++**, - Gènes de l'immunité innée : IL-36RN, CARD 14 (activation de voie NF-kB) pour la forme pustuleuse - Gènes de l'immunité acquise : IL-12b, IL-23R
Facteurs environnementaux	- **Infections** : début par une infection rhinopharyngée chez certains pso de l'enfant et l'ado (virus et strepto β-hémolytique du groupe A) ; aggravation d'un pso déjà connu à la suite d'épisodes infectieux ; **infection VIH** (début ou aggravation) - Médicaments : **inducteurs ou aggravant (++ bétabloquants** même en collyre, rôle débattu pour les autres), rebond ou développement de forme grave (érythrodermique, pustuleux généralisé) à l'arrêt d'une corticothérapie générale - Facteurs psychologiques : **chocs émotifs, traumatismes affectifs, stress psychologique** (sécrétion de neuromédiateurs à activité pro-inflammatoire) → déclenchement de la maladie ou poussées - Facteur de gravité/résistance au traitement : **alcool/tabac/surpoids** (gravité et résistance)

Diagnostic

Diagnostic clinique : biopsie indiquée seulement en cas de doute diagnostique, habituellement non nécessaire

Forme commune

Lésion élémentaire	- **Papule/plaque érythémato-squameuse** bien limitée, arrondie, ovalaire ou polycyclique - **Couche squameuse superficielle** très épaisse ou partiellement décapée par le traitement, laissant apparaître l'érythème sous-jacent - Lésions multiples et symétriques, parfois diffuses - Taille variable : psoriasis **en goutte**, psoriasis **nummulaire** ou **en plaques**
Localisations habituelles (zones bastions)	= Exposées aux frottements et traumatismes physiques, respect habituel du visage - Coudes et bord cubital de l'avant-bras - Genoux, jambes - Région lombosacrée, fesses - Cuir chevelu - Ongles - Paumes et plantes
Points importants	- Etat général non altéré - Non contagieux - **Prurit** lors des poussées dans 60 % des cas - Possiblement douloureux (surtout en cas de fissures aux paumes et aux plantes) - **Régression sans cicatrice (évolution parfois vers des macules hyperpigmentées ou dépigmentées)**

Formes topographiques

Psoriasis du cuir chevelu	- **Plaques circonscrites**, de taille variable, arrondies, bien limitées, couvertes de larges squames traversées par les cheveux, ou véritable carapace squameuse recouvrant la totalité du cuir chevelu - Rarement chute de cheveux, sauf en cas de **plaques épaisses engainant les follicules pileux** - Localisation occipitale fréquente - En région antérieure, à la lisière du cuir chevelu : lésions souvent très inflammatoires, réalisant une couronne rouge discrètement squameuse
Psoriasis unguéal	- **Dépressions ponctuées cupuliformes** (ongles en « dé à coudre ») - **Onycholyse** avec **décollement distal** et **zone proximale de couleur cuivrée** - Autres manifestations : **hyperkératose sous-unguéale**, **paronychie**, **perte de transparence** de l'ongle, **zones leuconychiques**, **disparition de la tablette à l'extrême**

		Autres localisations plus rares	- **Psoriasis inversé** : plis, en particulier inter-fessier/axillaires/sous-mammaires/ombilical/inguinal - **Palmoplantaire** : kératodermie en îlots ou diffuse, souvent fissuraire, pouvant rendre la marche ou les activités manuelles difficiles (fissures douloureuses). Atteinte pustuleuse palmoplantaire possible ± avec atteinte articulaire sternale ou sterno-claviculaire (**syndrome SAPHO**) - **Muqueuses : linguale : glossite exfoliatrice marginée, génitales** : lésions érythémateuses non squameuses, ↗ lors de rapports sexuels - **Visage = séborpsoriasis** (rare) : aspect de dermatite séborrhéique. Erythème et fines squames des sourcils et du pli naso-génien, parfois à la conque de l'oreille et conduit auditif externe

Diagnostic	*Formes graves*	**Psoriasis érythro-dermique**	= Psoriasis généralisé à > 90% de la surface cutanée, avec desquamation abondante - Souvent provoquée par un rebond après l'arrêt de certains traitements (corticothérapie…) - Complication : surinfection, carence vitaminique, trouble de thermorégulation, déshydratation, troubles hémodynamiques → **Hospitalisation !**
		Rhumatisme psoriasique	= Chez **25%** des malades - Sévérité de l'atteinte cutanée **NON** corrélée à la présence d'une atteinte articulaire - 3 localisations particulièrement associées : **cuir chevelu, ongles, sillon interfessier** - Parfois associé à une atteinte inflammatoire des insertions tendineuses : **enthésopathie** - Trois formes cliniques : . **Oligo-/monoarthrite (++++)** : atteinte des MCP et IPP (doigts ou orteils boudinés) > hanches, genoux . **Polyarthrite (++)** : atteinte des IPD, peu destructrice, séronégative (FR et anti-CCP-), poussée volontiers coïncidentes avec les poussées cutanées . **Rhumatisme axial (+)** : atteinte vertébrale et sacro-iliaque (≈ spondylarthrite ankylosante), association significative à HLA B27, poussée indépendante des poussées cutanées
		Psoriasis pustuleux : forme généralisée	- D'emblée ou compliquant un psoriasis en plaques, ± déclenché par divers mécanismes (médicaments, grossesse...) - Début brutal avec **AEG**, **fièvre élevée**, et **placards rouge vif** avec **pustules** superficielles non folliculaires, confluant en nappes, au tronc surtout - Histologie : pustules spongiformes, non folliculaires et aseptiques (≠ pustules infectieuses) - Evolution parfois grave, mettant en jeu le pronostic vital
		Au cours de l'infection VIH	- Psoriasis souvent plus grave, réfractaire aux traitements conventionnels - Aspect de psoriasis **en plaques, pustuleux** ou **érythrodermique** - Parfois difficile à distinguer d'une dermite séborrhéique profuse
	Chez l'enfant		- **Nourrisson** : souvent localisé à la zone du siège (« psoriasis des langes » = *napkin psoriasis*) - **Enfant** : début souvent aigu, en gouttes, pouvant succéder à une infection rhino-pharyngée streptococcique, atteinte du visage plus fréquente que chez l'adulte
DD	**Pityriasis rosé de Gibert**		= **D'origine inconnue, possiblement virale** : **macules rosées** finement squameuses et **médaillons**, arrondis ou ovalaires, dont le centre plus clair paraît en voie de guérison - Un médaillon isolé précède l'éruption pendant 10-15 jours - Généralement limité au tronc, « en branches de sapin » dans le dos, et racine des membres - Evolution spontanée vers la guérison en 6 à 8 semaines - Doit faire pratiquer des sérologies **VIH et TPHA/VDRL**
	Dermatite séborrhéique		- Habituellement localisée au visage (plis naso-géniens), au cuir chevelu et à la région médio-thoracique, parfois de diagnostic plus délicat en cas de forme frontière avec un psoriasis - La présence de lésions de psoriasis à distance aide au diagnostic
	Eczéma chronique		- Erythème et œdème, microvésicules et suintement, peu de squames, limites émiettées - Topographie : visage et plis - DD surtout avec l'eczéma nummulaire (en médaillons)
	Lymphome cutané		→ **Biopsie cutanée** en cas de doute
	- Psoriasis des plis : **intertrigo bactérien** ou **mycosique** - Psoriasis palmoplantaire (kératodermie palmoplantaire) : **eczéma, lichen, dermatophytie** - Erythrodermie psoriasique : **toxidermie, lymphome, eczéma** - Psoriasis pustuleux généralisé : **toxidermie pustuleuse** (pustulose exanthématique aiguë généralisée) - Rhumatisme psoriasique : **polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante**		
Evolution	- Début le plus souvent chez l'adolescent et le jeune adulte (plus souvent associés aux gènes de susceptibilité et d'évolution plus sévère), parfois plus tardivement > 50 ans (de meilleur pronostic) - **Evolution chronique** de manière **continue** (surtout en cas de forme sévère) ou **par poussées**, entrecoupées de rémissions avec lésions minimes (plus fréquentes en été : effet bénéfique des UV) - Poussées souvent imprévisibles, parfois déclenchées par des facteurs psychologiques, médicaments ou infections ORL		
	Traumatisme cutané		= **Griffure, vaccination, chirurgie, coup de soleil**… : aggrave le psoriasis en libérant des cytokines inflammatoires = **phénomène de Koebner**

	Surinfection		= ***Candida albicans*** (plis ++), plus rarement **bactérienne** : entretien/aggrave les lésions
	Eczématisation		= A évoquer devant la survenue d'un **suintement** et/ou d'un **prurit intense** - Rechercher une sensibilisation ou une irritation due à un topique médicamenteux
	Pathologies associées		- **Retentissement psychologique et handicap social** : surtout si lésions affichantes ou gênantes pour un travail manuel. Risque de syndrome dépressif même en dehors des formes graves - Association significative avec des **conduites addictives** (OH, tabac) - Surrisque de comorbidités cardiovasculaires et de maladie inflammatoire du tube digestif - **Syndrome métabolique :** glycémie à jeun ≥1,10g/L, triglycéridémie > 1,50g/L, HDL < 0,40 g/L (homme) < 0,50 g/L (femme), TA ≥ 130/85 mmHg, tour de taille > 102 cm (homme) > 88cm (femme), en l'absence de traitement, risque de développer un diabète de type 2 - Psoriasis sévère : risque accru de mortalité précoce - Importance de la prise en charge multidisciplinaire des patients
TTT	Règles générales		- Nécessité d'une bonne relation médecin-malade - Non curatif : ↘ l'intensité des lésions et améliore la qualité de vie, sans guérison définitive - Arrêt des traitements aggravants - **Soutien psychologique** si besoin - Prise en compte dans le choix thérapeutique : . De la **gravité des lésions : score PASI, étendue en surface corporelle** (1 paume = 1%) [score PASI /72 selon érythème, infiltration, desquamation des plaques, surface atteinte] . Du **retentissement sur la qualité de vie : score DLQI 0-30** (*Dermatology Quality Life Index*) . Du préjudice fonctionnel, esthétique, professionnel, relationnel, du retentissement psychologique, du désir de rémission du malade . Des effets indésirables potentiels à court et long terme ➙ **Psoriasis modéré à sévère si surface corporelle > 10% et/ou PASI > 10, sévère si DLQI > 10**
	Traitements locaux	**Dermo-corticoïdes**	= **Pommade** (lésions sèches, éviter dans les plis car risque de macération), **crème** **Lotions**, **mousses et shampoing au** propionate de clobétasol pour le cuir chevelu - Utiliser au dermocorticoïde d'activité au moins forte (classe 3), en dehors des lésions du visage : **propionate de fluticasone** (Flixovate®), **dipropionate de bétaméthasone** (Diprosone®) - 1 seule application/jour (effet « réservoir » de la couche cornée) - Durée du traitement = traitement d'attaque de **1 à 3 semaines** en continu en fonction des localisations, puis intermittent (2 fois par semaine) en entretien - Optimisation de l'efficacité : **occlusion avec un pansement** ou un **hydrocolloïde** (notamment sur les paumes et les plantes : couche cornée épaisse) pour une pénétration accrue - Association possible avec tous les autres traitements
		Analogue de la vitamine D3	= **Tacalcitol** (Apsor®), **calcipotriol** (Daivonex®), **calcitriol** (Skilis®) : activité comparable aux dermocorticoïdes, plus lente, sans effet atrophiant, mais avec une irritation cutanée (surtout sur le visage et dans les plis) - 2 applications/jour (**calcipotriol, calcitriol**) ou 1 application/jour (**tacalcitol**) - Isolée ou en association possible avec les dermocorticoïdes - Ne pas dépasser 100 g de topique/semaine
		Autres topiques	- **Association** synergique **dermocorticoïde + calcipotriol** = pommade ou gel pour le corps (Daivobet®) ou gel pour le cuir chevelu (Xamiol®) : efficacité supérieure à la monothérapie, 1 application/j pour **< 4 semaines** ± traitement intermittent en entretien 2 fois par semaine - **Bains** et **émollients** : décapage des lésions, soulagement du prurit - **Préparation** à base d'**acide salicylique** = effet kératolytique dans un excipient gras (vaseline ou adapté au cuir chevelu) : utile pour décaper les lésions très squameuses avant un traitement local ou une PUVAthérapie, sans dépasser 10% de concentration (20% si limitée, type paumes/plantes) pendant 4 à 5 jours, **contre-indiqué chez l'enfant (risque d'intox salicylée)**
	Photo-thérapie		- **PUVAthérapie** : **psoralène photo-sensibilisant** (8-méthoxy-psoralène, ou 5-méthoxypsoralène) et **irradiation UVA** en 20 séances en moyenne (2 à 3 séances/semaine). Photoprotection dans les heures qui suivent, port de lunettes noires obligatoire. - **Photothérapie UVB à spectre étroit** (TL-01) : effet comparable à la PUVAthérapie, moins cancérigène, sans photosensibilisateur, en 20 à 30 séances en moyenne (2 à 3 séances/semaine) - **rePUVA** = association rétinoïde (acitrétine) et PUVAthérapie, ou possiblement acitrétine + UVB - Photothérapie localisée aux plantes et paumes - **Balnéo-PUVA-thérapie** : psoralène administré par voie cutanée au cours d'un bain avant les UVA

Contre-indication	Précautions	Effet indésirable
- Antécédent de cancer cutané - Dermatose photosensible - Médicament photo-sensibilisant - PUVA : **intoxication alcoolique, grossesse**	- Protection des OGE - Tenir compte de la dose cumulée délivrée : **< 200 séances** - Surveillance cutanée prolongée (risque de carcinome tardif)	- A court terme : **érythème** (++ si médicament photosensibilisant ou surdosage), **troubles digestifs** (PUVA) - A long terme : **vieillissement prématuré de la peau**, risque de **cancer cutané** (surtout carcinome)

TTT

Traitements généraux (hors biothérapies)

➙ Amélioration importante des lésions en 2-4 mois chez :
- 30% des patients sous acitrétine
- 50-60% sous méthotrexate et ciclosporine

Rétinoïde = Acitrétine
Soriatane®

= Administration orale de 0,5 mg/kg/j en 1 prise/j, augmentation de posologie progressive
- CI : grossesse, allaitement, femme sans contraception efficace et projet de grossesse dans les 3 ans après arrêt, anomalie du bilan hépatique, anomalie du bilan lipidique
- EI : **tératogène, chéilite**, **sécheresse cutanéo-muqueuse**, **desquamation**, **chute capillaire**, **prurit**, **dyslipidémie**, ↗ **transaminases**, **interaction avec les tétracyclines** (HTIC)
- **Risque tératogène** chez la femme : - **β-hCG** avant et pendant traitement
  - Contraception efficace jusqu'à **3 ans** après arrêt

TTT

Traitements généraux (hors biothérapies)

Méthotrexate
Novatrex®
Imeth®
Metoject®

➙ Efficacité surtout dans les **formes articulaire**, **unguéale** et **pustuleuse** de psoriasis
= 5 à 25 mg/semaine SC ou oral, avec **acide folique** 5 mg/semaine 24h après
- CI : femme et homme sans contraception efficace, grossesse, allaitement, anomalie de la NFS, anomalie du bilan hépatique, insuffisance rénale, infection évolutive
- EI : **cytopénie, macrocytose, troubles digestifs, pneumopathie d'hypersensibilité et fibrose pulmonaire** (rare), **fibrose hépatique** (si alcool, diabète…), ulcérations cutanéo-muqueuses si surdosage et/ou interactions (aspirine forte dose, triméthoprime)
- Bilan pré-thérapeutique : **β-hCG, RP, NFS, bilan hépatique, +/- EFR**
- Surveillance (1/semaine pendant 1 mois puis 1/mois) : **NFS, transaminases** ± surveillance de fibrose hépatique selon les autres FdR par FibroScan®, FibroTest® ou dosage procollagène III
- **Contraception** : pendant toute la durée du traitement et **1 jour** après l'arrêt chez la femme, **3 mois** après l'arrêt chez l'homme (1 cycle de spermatogenèse)

Ciclosporine
Néoral®

= 2,5 à 5 mg/kg/j oral, sur une durée limitée **< 2 ans**
- CI : HTA, insuffisance rénale, antécédent de néoplasie, infection chronique
- EI : **néphrotoxique, HTA, hypertrichose, hyperplasie gingivale, lymphome, carcinome (notamment cancers cutanés), nombreuses interactions** médicamenteuses
- Surveillance 1/mois : **TA, créatininémie**

Aprémilast
Otezla®

- Inhibiteur de la phosphodiestérase 4
- Si échec, ou contre-indication ou intolérance aux traitements systémiques dont la Ciclosporine, le Méthotrexate ou la PUVA thérapie

TTT

Biothérapies

= En cas de psoriasis modéré/sévère avec retentissement important sur la qualité de vie et intolérance, inefficacité ou contre-indication à ≥ 2 agents systémiques (dont le méthotrexate, ciclosporine et la photothérapie)
- **Agents anti-TNF** : - **Etanercept** (Enbrel®) : protéine de fusion mimant le récepteur soluble du TNFα
  - **Infliximab** (Remicade®) : Ac anti-TNFα chimérique
  - **Adalimumab** (Humira®) : Ac anti-TNFα humain
  - Certolizmab (Cimzia®) : Ac anti-TNFα humanisé
- **Ac anti-IL12 et IL23** : **ustekinumab** (Stelara®), anticorps monoclonal humain ciblant la sous unité p40 commune à l'IL-12 et l'IL-23
- **Ac anti-IL17** : sécukinumab, ixekizumab, brodalumab
- Ac anti-IL23 : guselkumab, rizankizumab, tildrakizumab

➙ Prescription initiale hospitalière, réservée aux spécialistes

Contre-indications des biothérapies :
- **Infection** évolutive
- **Tuberculose** latente
- **Cancer solide (hors carcinome basocellulaire) ou hémopathie** évolutifs ou en rémission depuis moins de 5 ans
- **Insuffisance cardiaque** évoluée
- **Maladie démyélinisante**
- **Grossesse** de principe mais ne justifie pas une ITG si grossesse sous biothérapie, discuter de la poursuite si désir de grossesse et psoriasis bien contrôlé sous biothérapie en fonction de la gravité
- **Vaccins vivants atténués < 3 semaines**

Bilan pré-thérapeutique :
- Examen clinique complet, mammographies et FCV comme la population du même âge
- Vaccin contre le **pneumocoque, la grippe et le SARS-CoV2**
- **Sérologies** VHC, VHB, VIH
- **Soins bucco-dentaires**
- **Bio** : NFS plaquettes, fonction rénale et hépatique, quantiféron, EPS, dosage pondéral des Ig, bilan anomalie lipidique
- **RP** de face, ± scanner thoracique : dépistage de tuberculose
- **Contraception** efficace
- **Sous traitement anti-TNF** : examen clinique régulier (ganglions++), renouvellement une fois par an du traitement en milieu hospitalier

Stratégie thérapeutique	= Selon : - **Gravité** du psoriasis, localisations cutanées, atteinte articulaire - **Retentissement sur la qualité de vie,** demande thérapeutique - Contre-indications éventuelles, antécédents du patient	
	Forme légère/modérée	- **Traitement local** : dermocorticoïdes, dérivés de la vitamine D, ou associations - Généralement suffisant quand atteinte < 10% de la surface corporelle
	Forme modérée/sévère	- **Photothérapie** avec ou sans rétinoïdes - **Rétinoïdes** seuls : acitrétine - **Méthotrexate** ou **ciclosporine** - En cas d'échec ou intolérance ou contre-indication : **aprémilast** / **biothérapie**
	Forme particulière	- Psoriasis pustuleux : **acitrétine**, **méthotrexate** ou **ciclosporine** - Kératodermie palmoplantaire invalidante : **acitrétine** ou **méthotrexate** - Rhumatisme psoriasique invalidant : **méthotrexate, anti-TNFα, anti-IL-12/IL-23, anti-IL-17A**
	→ Aucune indication de **corticothérapie systémique** (hors rhumatisme psoriasique ou atteinte pulmonaire)	